

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

21

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marc-Yvon LE NIR

Né le 13 Août 1929, à KERMOROC'H (Côtes-du-Nord)

présentée et soutenue publiquement le

LES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES
DU TRAITEMENT PAR LE P.A.S.
CHEZ LES ENFANTS

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°

1961



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Marc-Yvon LE NIR

Né le 13 août 1929

à Kermoroc'h (Côtes du Nord)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES
DU TRAITEMENT PAR LE P.A.S
CHEZ LES ENFANTS

-:-

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHTER (C),
STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu	
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
(Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	N...
obstétricales (Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérap. chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérap. médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch.à t.pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSE (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

	MM.
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.)
	(CORRE-HURST (Mme L))
Maladies infectieuses	(BASTIN (R))
	(DUPONT (V))
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.)
Médecine légale	(HADENGUE (A))
	(FOURNIER (E))
	(GUENIOT (M))
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A))
	(HERVET (E))
	(LE LORIER (G))
Obstétrique	(MORIN (P))
	(MUSSET (R))
	(ROBEY (M))
	(THOYER-ROZAT (J))
Ophtalmologie	(BREGEAT (P))
	(SARAUX (H))
Orthopédie	(JUDET (R))
	(RAMADIER (J))
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch.)
	(CHABAUD (A))
	(BARCAT (J))
	(BINET (J.P.))
	(CAUCHOIX (J))
	(CHATELIN (C.L.))
	(DUBOST (Ch))
	(DUBOST (Cl))
	(FAUREL (J))
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F))
	(GERMAIN (A))
	(LAURENCE (G) agr.per)
	(LORTAT-JACOB (J.L))
	(LOYGUE (J))
	(MERCADIER)
	(PERROTIN (J))
	(ROBERT (H))
	(THOMERET (G))
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J))
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L))
	(LOEPEL (J))
	(MAURICE (J))

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(EUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
Clini- que chirg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
Clini- que médi- cale	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....MM.HAUDUROY(P)pr.s.ch.
 Biochimie médicale.....ETTORI (J)pr.à t.per
 Pathologie chirurgicale.....RUDLER (J)pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté.....M.LENA (J)
 Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque.....M.le Dr HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
 dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père
et de ma Mère.

A ma Femme et à mes Enfants.

A mes Parents.

A mes Beaux-Parents.

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Pédiatrie sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les membres de mon
Jury de Thèse.

LES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES
DU TRAITEMENT PAR LE P.A.S.
CHEZ LES ENFANTS

- :-

AVANT - PROPOS

-:-

Chaque fois qu'un nouveau produit médicamenteux est introduit en thérapeutique, des essais pharmacologiques ont précédé les applications cliniques, et la marge de sécurité, qui sépare les doses actives des doses toxiques, est soigneusement déterminée. Certains chimiothérapiques obtiennent ainsi l'agrément immédiat du clinicien, parce que cette marge est suffisamment large pour prévoir que les accidents ne seront pas à redouter.

Ce fut le cas lorsque l'acide para-amino-salicylique fut proposé dans le traitement de la tuberculose. Préparation non toxique, bactériostatique puissant vis-à-vis du bacille tuberculeux, et surtout, produit qui ne semble pas devoir créer de résistance microbienne, et qui, en association avec les bactériostatiques classiques, streptomycine et INH, retardait et évitait ces résistances si nuisibles à la conduite du traitement au long cours nécessaire en phtisiologie.

Mais aucun médicament, aussi bien toléré soit-il, n'échappe à la possibilité de voir surgir des incidents ou des accidents, qu'ils soient d'intolérance individuelle, d'allergie, ou de toxicité pure et simple.

Entre 1950 et 1956, un certain nombre de cas d'hémolyse aiguë gravissime, pourtant le plus souvent réversible, ont été signalés chez des enfants traités par le PAS en solution ascorbique buvable. La répétition de ces faits, qui semblaient tous calqués sur le même modèle, ne manqua pas d'alarmer pédiatres, phtisiologues, thérapeutes. Il fallait trouver la cause de ces accidents, non seulement pour en éviter à l'avenir la répétition, mais encore pour pouvoir continuer sans arrière-pensée à utiliser un produit dont l'efficacité n'avait plus besoin d'être soulignée.

Ces faits, dont l'Afrique du Nord a été en particulier le théâtre, ont attiré notre attention. Il nous a semblé utile, au seuil d'une carrière médicale que nous voulons consacrer à la santé publique de notre pays, où en particulier la tuberculose infantile sévit encore de façon redoutable, de rechercher la signification exacte de ces accidents, leur nature, leur cause, leur prévention.

Les observations recueillies en effet au Maroc, en Algérie, et aussi en Tunisie, mais dont on trouve également des exemples en Italie, et dans l'Est de la France, concernent dans la grande majorité des cas des enfants, et aussi des nourrissons, traités pour tuberculose. Une seule forme de préparation médicamenteuse a été responsable des accidents d'hémolyse : la forme buvable, présentée en ampoules, dite P.A.S ascorbique.

Nous n'avons recueilli que deux cas d'adulte, ce qui montre que pour des raisons qu'il conviendra de préciser, l'enfant semble plus

exposé à ce type d'accident, mais ce qui prouve également que le mécanisme pathogénique en cause peut se déclencher dans un organisme adulte.

Grâce aux transfusions sanguines, et même parfois à l'exsanguino-transfusion, le petit malade se rétablit dans une notable proportion des cas, et sans séquelles aucune. Mais des évolutions mortelles ont été également signalées : on voit ainsi toute l'importance du problème, qui n'a pas échappé aux divers observateurs, si l'on en juge par les publications consacrées à ces accidents en quelques années.

En 1950, déjà, nous trouvons trois observations, très dispersées géographiquement parlant :

- l'une en effet est parisienne : celle de SEMELAIGNE, HUREZ, LEVEQUE et FIESSINGER : ces auteurs rapportent deux cas d'anémie hémolytique chez des enfants traités par le P.A.S. soluble

- l'autre est strasbourgeoise : celle de HILDEBRAND et MARQUARDT, qui essayent de faire le point de ces accidents hémolytiques du traitement par le P.A.S.

- la troisième enfin est italienne.

L'année 1951 nous apporte trois nouveaux cas :

- celui de JANET & J. WEILL, toujours chez l'enfant, toujours après absorption de P.A.S. en solution buvable ;

- ceux de l'Italien I.V. TONDI.

En 1952, CHRISTIAENS et GOUDEMAND voient apparaître un cas d'anémie hémolytique par ingestion de P.A.S. ascorbique, dans le département du Nord tandis que CORCOS, d'Algérie, décrit une hémoglobininurie gravissime guérie par transfusion sanguine.

Si les cas continuent à être géographique-ment dispersés, ils se multiplient davantage en Afrique du Nord. Certes, en 1953 l'auteur belge M. LUST en rapporte un cas ; COUVE étudie les accidents d'intolérance au P.A.S en thérapeutique infantile et insiste sur les manifestations hémolytiques graves. Mais au Maroc aussi on en observe des cas (SILLON, PRAT & TAHAR) et aussi à Alger (ALBOU), comme le montre l'étude de SARROUY, SENDRA et ROMEO publiée à Alger en 1954 et qui expose l'ensemble du problème. J. GUEZ à Tunis en 1954 insiste sur les accidents hémolytiques aigus médicamenteux en général, sur ceux provoqués par l'acide para-amino-salicylique en particulier.

CASTANIER et ses collaborateurs réunissent en 1954, toujours en Afrique du Nord, six nouveaux cas d'anémie hémolytique aiguë consécutive à l'ingestion du P.A.S en solution : tous les malades sont des enfants. ATTAL et ZEROLO toujours en 1954 et toujours en Algérie, ont sauvé leur petit malade par des transfusions sanguines.

L'année 1955 apporte des documents nouveaux : deux cas de FONTAN et VERGER, de Bordeaux, avec une évolution mortelle dans l'un d'eux ; observation italienne de SANSONE et ZAPPA, observation de CASTANIER qui montre que la reprise du traitement par P.A.S. après un accident hémolytique est parfaitement to-

lérée, ce qui oriente les conceptions pathogéniques en dehors d'une notion de sensibilité individuelle. PARIENTE a consacré sa thèse, soutenue à Alger en 1955, à ces accidents d'hémolyse par P.A.S. et à la recherche de leur possible pathogénie, thème traité auparavant par CASTANIER, MALMEJAC et PARIENTE.

Toujours à Alger, nous trouvons encore une observation quelque peu différente, puisque la symptomatologie prend la forme d'une hémoglobinurie, et que la malade est une femme musulmane de 60 ans.

Il n'en reste pas moins que les données du problème de ces accidents d'hémolyse sont nettes :

- .il s'agit d'enfants, traités pour une tuberculose ;
- .il s'agit de la forme soluble, buvable, ascorbique, de l'acide para-aminosalicylique.

o

Notre travail comprendra deux parties :

- .l'une sera clinique, résumera les observations publiées, en tirera une description clinique d'ensemble ;
- .l'autre sera pathogénique ; elle discutera les divers éléments présents et communs dans ces observations, et tentera d'en dégager un mécanisme susceptible de rendre compte des manifestations observées, et aussi de les éviter à l'avenir, sans jeter un injuste - et injustifié discrédit sur un produit irremplaçable dans la chimiothérapie antituberculeuse.

PREMIERE PARTIE

-:-

ETUDE CLINIQUE

-:-

Dans la quasi-totalité des cas, il s'agit d'une anémie hémolytique gravissime ; celle-ci survient chez l'enfant. Dans des cas exceptionnels, les accidents d'hémolyse se traduisent par une hémoglobinurie. Enfin, très rarement, la victime de ces accidents thérapeutiques est d'âge adulte.

o

Anémies hémolytiques aiguës chez l'enfant

Un cas de JANET, J. WEILL, HAQUIN et collaborateurs a été rapporté en 1950. Il concernait un nourrisson de six mois atteint de primo-infection tuberculeuse et traité par le P.A.S. Il avait absorbé en 24 heures 2,20 g d'acide amino-salicylique soluble en ampoules buvables. Très rapidement éclate un syndrome d'anémie hémolytique aigu, avec hémoglobinurie des plus graves. Pourtant, après plusieurs transfusions, on obtient la guérison. Les auteurs ont discuté la pathogénie de ces accidents qui peuvent aussi bien s'expliquer par une intoxication, due au mode de préparation du médicament, que par une intolérance propre à cet enfant.

Deux observations ont été rapportées également en 1950 par SEMELAIGNE, HUREZ, LEVESQUE & FIESSINGER : il s'agissait cette fois d'enfants de 3 et de 5 ans, le premier atteint de méningite tuberculeuse, le second de pleurésie sévère et prolongée compliquant une primo-infection. Le traitement comportait dans les deux cas, deux ampoules buvables par jour. Les accidents éclatèrent dans le premier cas après quinze jours de traitement, dans le second cas après vingt jours. Il s'établit une anémie hémolytique très intense, aiguë, toxique, avec déglobulisation à 1.250.000 dans un cas, 1.600.000 dans l'autre. L'anémie fut rapidement améliorée par l'arrêt du traitement et les transfusions sanguines.

MERCIER, de Fontainebleau, LIEJARD, ont décrit des cas analogues. Pour SEMELAIGNE, il faut incriminer une posologie défectueuse, des doses trop élevées pour le jeune âge des malades, mais peut-être aussi l'instabilité du P.A.S. ascorbique soluble avec production de corps toxiques hémolysants. Dès cette époque, R. DEBRE pensait qu'il ne faut pas incriminer le P.A.S., mais certaines modalités de sa préparation, défectueuses et nocives.

Puis un nouveau cas est signalé cette fois à Lille par CHRISTIAENS et GOUDEMAND : il s'agissait d'une petite fille de 8 ans, atteinte de primo-infection tuberculeuse. En 48 heures, elle reçoit trois ampoules de P.A.S. ascorbique soluble, à la suite de quoi se développe un tableau d'anémie hémolytique aiguë avec état de choc, fièvre, déglobulisation à 2.000.000, splénomégalie, émission d'urines très foncées ne contenant pas d'hémoglobine, mais des dérivés phénolés.

La guérison est survenue à la suite de trois transfusions sanguines de 175 cm³ chacune. Les auteurs rapprochent ces observations, heureusement très rares, de celles qui ont été rapportées en France, en Tunisie, en Italie, en Belgique, avec une symptomatologie très constante. Généralement c'est à la suite de l'ingestion de P.A.S. soluble que le syndrome est apparu. CHRISTIAENS se demande s'il ne s'agit pas de la formation, non démontrée d'ailleurs, d'un dérivé hémolytique par oxydation de l'acide para-aminosalicylique, en particulier le méta-aminophénol ; mais on peut également faire intervenir un phénomène d'intolérance s'exprimant par l'hémolyse. Faits rares, mais de caractère dramatique, nécessitant une meilleure compréhension de leur pathogénie.

M. COUVÉ a pu recueillir deux cas d'anémie grave avec hémolyse observée chez de jeunes enfants atteints de tuberculose et traités par le P.A.S. Pour cet auteur, il s'agit de phénomènes d'intolérance, que seule une surveillance régulière au cours du traitement, des fonctions hépatorénales et de la formule sanguine, empêchera d'atteindre un degré dramatique. Dès les premiers signes d'intolérance, il faut interrompre le traitement.

J. CASTANIER et ses collaborateurs ont rapporté deux observations concernant des enfants ayant fait des accidents hémolytiques au cours d'un traitement antituberculeux par le P.A.S. Après rétablissement de la situation, on reprit le médicament, mais cette fois sous forme de perfusions, qui furent parfaitement tolérées. Ces mêmes auteurs avaient déjà observé deux cas analogues. Dans le premier cas, le syndrome d'anémie hémolytique était

survenu à la suite de l'ingestion de la solution ascorbique buvable de P.A.S. Une altération du produit avait pu être constatée. Mais dans le second cas, c'est à la suite d'une perfusion que les accidents se sont déclenchés. Le fait nouveau dans les secondes observations de CASTANIER et collaborateurs concerne la reprise parfaitement bien supportée, de la thérapeutique. Cette innocuité d'un second traitement rend inacceptable le rôle d'une intolérance ou d'une allergie au médicament. Pour CASTANIER, les accidents hémolytiques sont déterminés par des corps dérivés du P.A.S. lui-même, en somme, par une altération du médicament. Nous verrons ce qu'il faut penser de cette pathogénie.

Dans l'observation de A. ATTAL et J. ZEROLO, de Constantine, il s'agissait d'un enfant de quatre ans traité pour primo-infection tuberculeuse sévère par le P.A.S. ascorbique buvable. Une anémie hémolytique aiguë est apparue après l'ingestion d'une seule ampoule. Il fallut pratiquer d'urgence une transfusion sanguine pour sauver une situation très compromise. Ces auteurs, rapprochant leur cas de ceux qui avaient été antérieurement signalés, insistent sur le fait qu'il s'agit toujours de jeunes enfants, mais la pathogénie des accidents leur semble obscure, vraisemblablement allergique ou idiosyncrasique. Le mauvais état général de l'enfant paraît favoriser les accidents. Donc, opinion diamétralement opposée à celle de CASTANIER et collaborateurs, pour qui les accidents sont uniquement toxiques.

Le cas belge de M. LUST est l'occasion d'une mise au point de la question. Cet au-

teur rappelle en effet que plusieurs observations ont été rapportées, concernant le traitement d'enfants porteurs de lésions tuberculeuses, et soumis à un traitement d'acide para-aminosalicylique. On assiste alors à une crise grave d'anémie hémolytique aiguë, accompagnée d'un état de choc, de nausées, parfois de vomissements. Dans la plupart des cas on a constaté une hépatomégalie et parfois aussi une splénomégalie ; certains malades ont fait un ictère, et l'azotémie est possible. La fragilité globulaire est accrue pendant la crise hémolytique, mais revient à la normale dès qu'elle est surmontée.

Le syndrome hémolytique peut apparaître dès les premiers jours du traitement, ou même après la première dose, bien que la posologie n'ait pas été supérieure à celle qui est habituellement prescrite. L'anémie peut être rapidement réparée par une ou plusieurs transfusions, et ne réapparaît pas par la suite.

Dans tous les cas signalés, c'est une même préparation buvable, pratique en pédiatrie, qui avait été utilisée pour l'administration de l'acide para-aminosalicylique. Chaque ampoule de 15 cc contenait 3 g de P.A.S.

Dans un cas, l'anémie hémolytique aiguë est apparue après l'ingestion d'une unique ampoule. Dans un autre cas, seulement après la prise des trois quarts d'une seule ampoule, soit la dose de 2,35 g de P.A.S., suffisante pour déclencher le syndrome hémolytique.

Mais les enfants qui ont présenté ces accidents ne se sont pas montrés intolérants au P.A.S. ni avant ni après l'ingestion nocive.

Certains avaient déjà été traités sans complication par la forme des granulés de P.A.S. Tous les efforts déployés pour élucider la cause des accidents ont été vains, conclut LUST, et la seule conclusion est d'ordre pratique ; connaître ce risque, surveiller l'enfant traité , pratiquer des transfusions sanguines dès les premiers signes d'hémolyse ou de menace de déglobulisation.

J. CASTANIER, R. MALMEJAC et P. PARIENTE, qui se sont beaucoup occupé de la question et ont réuni un certain nombre de cas en Algérie, se demandent ce qu'il faut penser de ce tableau clinique toujours identique à lui-même, de ces anémies hémolytiques aiguës qui sont une des formes des accidents de la thérapeutique par le para-aminosalicylate de soude. Apparition brutale, gravité, jugulée habituellement par les transfusions sanguines pratiquées d'urgence - mais quelques cas ont été mortels - parfois nécessité même d'une exsanguino-transfusion, tels sont les traits essentiels du syndrome : le tableau clinique demeure toujours le même : celui d'un état de choc, d'apparition brutale, avec dyspnée, vomissements, teint pâle, puis subictérique. La splénomégalie est fréquente, souvent accompagnée d'hépatomégalie. Les examens de laboratoire établissent une anémie le plus souvent très profonde, puisqu'elle atteint 2.000.000 et même parfois 1.000.000 de globules rouges. Dans les jours qui suivent, on observe un pourcentage élevé de formes jeunes.

Les urines prennent une coloration foncée. Leur examen met en évidence la présence de pigments, de sels biliaires, souvent d'albumine, voire même des cylindres granuleux.

L'hémoglobininurie n'est pas exceptionnelle. Nous verrons plus loin qu'elle peut à elle seule résumer tous les accidents.

Le premier jour, et les premiers jours des manifestations, un examen complet du petit malade va objectiver les signes classiques de la réparation du syndrome anémique aigu ; mais en même temps, on constate des signes de troubles hépatiques et rénaux. En effet, il existe une augmentation des réticulocytes, une activité médullaire intense, avec forte proportion d'érythroblastes jeunes. Dans les cas graves, l'azotémie est élevée. On trouve une augmentation non seulement de la bilirubinémie indirecte, mais aussi, une augmentation de la bilirubinémie directe, et des perturbations dans les épreuves fonctionnelles du foie.

La guérison est heureusement fréquente, et elle est alors rapide, précoce, et complète en quelques jours. Les transfusions sanguines ont habituellement une très heureuse action thérapeutique. On cite cependant des cas dans lesquels la mort est survenue en quelques heures, dans le collapsus. Mais les accidents observés ne livrent pas la clef de leur énigme pathogénique, et la réponse hémolytique est commune à des tableaux aussi bien toxiques qu'allergiques.

Dans la très grande majorité par conséquent, les cas concernent des syndromes d'anémie hémolytique aiguë grave chez des enfants. Pourtant, nous avons relevé des observations concernant des adultes jeunes. Il est vrai que cet âge est l'exception en regard des cas infantiles ;

I.V. TONDI a rapporté deux cas concernant des

malades de 19 et de 24 ans. L'un était traité par le P.A.S. pour une adénopathie cervicale fistulisée, l'autre pour un infiltrat pulmonaire. Chaque fois le traitement a comporté une solution de P.A.S. administrée par voie buccale. Les accidents ont été très superposables :

dès le premier jour du traitement, sont apparus un malaise, des céphalées, des vomissements. Puis quelques jours plus tard s'est installé un subictère, tandis que les examens biologiques mettaient en évidence :

- une hémoglobinurie,
- une anémie, la déglobulisation atteignant 2.200.000 G.R. dans le premier cas, 1.975.000 dans le second cas ;
- une faible leucocytose, de 9.700 chez l'un, et de 7.800 chez l'autre ;
- une diminution de la résistance globulaire,
- une légère poussée fébrile enfin.

Dans les deux cas, la guérison fut rapidement obtenue par les transfusions sanguines, l'acide ascorbique, et l'hyposulfite de magnésium.

I.V. TONDI insiste sur le caractère exceptionnel de ces accidents au regard de l'emploi très généralisé du P.A.S. en solution buvable ; pour lui, il refuse une origine toxique par décomposition du produit et formation de méta-aminophenol. Il s'agirait beaucoup plus vraisemblablement d'une réaction idiosyncrasique ou allergique, étant donné la faible dose ingérée lors de l'apparition des accidents, leur apparition accélérée, précoce, l'éosinophilie médullaire et sanguine constatée, enfin, dans ses observations, les antécédents héréditaires d'asthme.

Un cas tunisien de CORCOS concerne un enfant de quatre ans, mais qui présente un certain nombre de facteurs qui le distinguent des observations précédentes. Tout d'abord, le P.A.S. ascorbique n'a pas été administré seul mais en association avec la sulfadiazine, qui peut, elle aussi, avoir pris une part de responsabilité dans l'apparition des accidents.

Ensuite, il ne s'agissait pas du traitement d'une tuberculose, mais d'une rhinopharyngite. On peut d'ailleurs se demander pourquoi on a pu prendre une telle décision thérapeutique pour surmonter une affection bénigne. Enfin, le syndrome hémolytique a pris surtout la forme d'une hémoglobinurie massive, gravissime. L'enfant était agonisant lorsque la transfusion fut pratiquée, entraînant très rapidement une amélioration qui aboutit à la guérison complète.

Un syndrome analogue, avec anémie mais surtout hémoglobinurie massive, est survenu après ingestion d'acide para-aminosalicylique ascorbique pour tuberculose, mais cette fois chez une femme de 60 ans :

ce cas a été rapporté en 1956 par A. HUGUE-NIN, GRIGUER et BOURDON :

une femme musulmane de 60 ans est atteinte de tuberculose ganglionnaire cervicale. On institue un traitement au P.A.S. ascorbique en solution buvable. Ce n'est qu'au septième jour du traitement que les accidents surviennent :

- hémoglobinurie grave ;
- ictère ;
- anémie à 2.000.000 globules rouges ;

- azotémie à 1,13 g ;
- le test de COOMBS indirect à 4° est positif, et fortement sensibilisé par contact avec une solution de P.A.S. à 1/100.000

La guérison n'a été obtenue qu'au prix d'une exsanguino-transfusion, suivie de transfusions répétées, et de cortisone. Les tests immunologiques ont objectivé la sensibilisation médicamenteuse.

Tous les auteurs sont donc parfaitement d'accord pour décrire le syndrome d'anémie hémolytique aiguë susceptible de venir compliquer le traitement d'une tuberculose généralement chez l'enfant, par une solution buvable d'acide para-amino-salicylique ascorbique. Toutes les descriptions cliniques sont absolument superposables, l'efficacité des transfusions montre le caractère réversible des accidents dans la majorité des cas.

Mais les circonstances d'apparition des accidents diffèrent, en ce qui concerne le moment par rapport à la première ingestion, et aussi en ce qui concerne la quantité ingérée lors des premières manifestations.

Or, ces conditions étiologiques semblent essentielles pour départager les avis en ce qui concerne la pathogénie des syndromes hémolytiques du P.A.S. buvable :

- .toxicité du produit, mais alors, pourquoi ces accidents seraient-ils si rares ? Pourquoi surviendraient-ils souvent très précocement, après la prise de quantités infimes de médicament ?
- .réaction allergique, propre au sujet lui-même ; mais alors, comment expliquer la tolé-

rance antérieure et ultérieure ?

Tous ces éléments, nous allons les envisager, car ils nous paraissent revêtir une double importance :

.pratique évidemment, avant tout ; d'une part, ces accidents risquent de jeter le discrédit sur une thérapeutique efficace et sous une forme d'administration du P.A.S. extrêmement précieuse en pédiatrie ; on voudrait donc pouvoir arriver à préciser la nature de ces accidents, afin d'y remédier, de les éviter à l'avenir ;
.dogmatique aussi ; car nous trouvons là un exemple vraiment typique de réactions nocives qui ne font pas la preuve de leur mécanisme, et dont la forme anatomoclinique et biologique peut aussi bien s'expliquer par une intoxication que par une réaction allergique ou de sensibilisation.

On voit combien en médecine, des problèmes pathogéniques risquent de se poser sans que leur solution puisse être obtenue. Les auteurs qui ont observé des cas de syndrome hémolytique aigu y puisent des arguments cliniques et biologiques susceptibles de servir des thèses pathogéniques différentes, sinon opposées ...

Essayons donc à notre tour, avec nos faibles moyens mais avec objectivité, d'établir un bilan de ces accidents et d'en définir, dans la mesure du possible, la nature exacte.

DEUXIEME PARTIE

-:-

ETUDE PATHOGENIQUE

-:-

S'agit-il d'accidents purement toxiques ?
Dans ce cas, il faut envisager :

- le produit,
- les doses reçues,
- l'âge des malades, ce qui conditionne dans une certaine mesure et la fragilité de l'organisme, et l'élévation relative de la posologie.

S'agit-il de réactions allergiques, ou d'une sensibilisation ? C'est alors du facteur individuel qu'il faudra nous préoccuper. Mais dans l'hypothèse d'une sensibilisation, d'une allergie, la tolérance des traitements antérieurs, et surtout de la reprise du médicament après guérison de l'anémie hémolytique aiguë deviennent difficiles à expliquer.

o

Le produit : il est très net que c'est essentiellement la solution ascorbique buvable de l'acide para-aminosalicylique qui a été à l'origine des accidents qui nous occupent. Cependant, le P.A.S. à lui seul, sous sa for-

me injectable également, a pu entraîner des perturbations hématologiques. Mais on trouve surtout les manifestations médullo-toxiques du traitement. Nous avons pu relever des cas de purpura, de thrombocytopénie, d'hypoplaquettose. C'est dire que l'acide para-aminosalicylique, dans l'ensemble parfaitement toléré, est capable à lui seul, pourtant, d'entraîner des accidents de nature toxique. Bien des auteurs ont incriminé la préparation buvable présentée en ampoules contenant 4,14 g de P.A.S. et 0,20 g d'acide ascorbique. Mais il existe également quelques exemples d'anémie hémolytique survenue après la perfusion d'une solution stabilisée ; très exceptionnellement, le traitement avait été administré sous la forme de granulés ou de dragées. Si donc la majorité des accidents a été vue après l'ingestion de la solution buvable, cette forme n'est pas obligatoirement à l'origine de l'anémie hémolytique, déclenchée parfois aussi par les perfusions, par l'ingestion de granulés, de dragées.

CASTANIER et ses collaborateurs n'hésitent pas à incriminer le produit qu'ils jugent toxique dans certaines conditions - car il faut répéter que les accidents sont exceptionnels en regard du nombre élevé d'enfants traités. Si vraiment il existe une action toxique, les conditions de celle-ci ne sont que très rarement réalisées. La rareté des faits observés s'oppose donc a priori à la pathogénie toxique. Pourtant, CASTANIER apporte des arguments en faveur de cette dernière :

pour lui, le médicament a pu être altéré, comme le prouverait sa coloration foncée, noire même, en particulier lorsque les ampoules présentaient une légère fêlure (mais

alors pourquoi les administrer ?). On peut il est vrai constater que cette coloration est le fait d'une oxydation, comme le montre l'exposition à l'air du produit, dont la coloration fonce alors en quelques heures. CASTANIER d'une part, FONTAN et ses collaborateurs d'autre part, pensent que la solution n'est pas stable, argument renforcé par le fait que des accidents analogues à ceux de l'ingestion ont parfois été notés après l'emploi en perfusion de solutés stabilisés, peut-être également instables. Les complications hémolytiques sont rarissimes après ingestion des formes solides de P.A.S. - mais elles n'en existent pas moins.

On s'est empressé de faire chez l'animal une série de recherches expérimentales afin de déterminer l'éventuelle toxicité du P.A.S. en solution dont on a provoqué l'altération en s'écartant ainsi des conditions cliniques de son emploi. Pourtant aucun des auteurs qui ont procédé à ces essais n'ont pu provoquer des phénomènes d'hémolyse en injectant à l'animal le corps toxique incriminé : le méta-aminophenol pur donc à dose bien supérieure à celle d'une solution de P.A.S. décomposée n'a jamais été hémolysant. La conclusion en est que ce n'est certainement pas là le corps responsable des accidents observés en clinique humaine.

P. PARIENTE a repris ces recherches expérimentales mais sur une autre base, en utilisant la solution altérée par un contact prolongé à l'air, et ayant de ce fait acquis une coloration brun foncé anormale. L'administration du produit par sonde gastrique chez le Lapin, ou en injection sous-cutanée en utilisant le soluté stabilisé pour perfusion, a

donné des résultats variables :

- . si l'administration de solution de P.A.S. de couleur normale, non exposée à l'air, a été supportée sans accidents, par contre une hémolyse aiguë avec lésion rénale et mort en quelques heures a pu être déclenchée chez tous les animaux expérimentés sauf un, ce qui fait intervenir un facteur individuel.
- . Quelle que soit la forme pharmaceutique du P.A.S., son altération, et son administration à dose massive, déclenchent une hémolyse expérimentale. On a pu conclure de ces expériences que :
- . des doses minimales suffisaient à déclencher les accidents, du moment que l'on utilisait une solution altérée, et prenant cette coloration brunâtre qui semble bien correspondre à la formation d'une substance extrêmement toxique. Ce n'est pas le méta-aminophénol, mais une impureté de couleur brunâtre, se développant avec le vieillissement, l'altération du médicament. Pour R.S. MITCHEL, il s'agirait d'un polymère résineux de l'acide para-aminosalicylique.

Si vraiment il s'agit d'un effet toxique, et que cet effet toxique est dû à une altération du produit, le remède et même la prévention des accidents sont à portée de la main. Le fait que le vieillissement des solutions même conservées en ampoule pourrait être dangereuse commande des mesures qu'en effet le Ministère de la Santé Publique s'est empressé de prendre dès décembre 1954. Il s'agit en effet de mentionner la date de conservation du produit au-delà de laquelle il devient dangereux de l'employer ; de ne pas utiliser les solutions dont le vieillissement a entraîné une coloration brune. La prédilection des cas dans certains pays s'ex-

pliquerait précisément par le vieillissement des stocks.

Mais pour CASTANIER ces mesures sont insuffisantes, l'altération du produit pouvant se produire très rapidement surtout si le flacon présente une fêlure même minime. On arrive ainsi à admettre la réalité de la nature toxique des accidents, et la responsabilité de corps dérivés de l'acide para-amino-salicylique dans les accidents d'hémolyse.

o

Ces arguments, pour intéressants qu'ils soient, n'ont cependant pas suffi à écarter de tous les esprits la notion d'une sensibilité particulière des enfants traités, celle d'une réaction allergique ou d'une intolérance. Certes, cette thèse est infirmée par la tolérance constatée parfois de la reprise du traitement après que le syndrome d'hémolyse ait été surmonté. Mais dans ces cas, rares d'ailleurs, ce n'est pas sous la même forme que le produit a été donné. Et à une intolérance digestive peut fort bien succéder une tolérance par voie parentérale.

Contre la nature toxique des accidents, vient s'inscrire leur rareté ; si vraiment le produit s'altère et devient dangereux, pourquoi, sur des milliers d'enfants traités, seuls quelques-uns vont faire un syndrome d'hémolyse ? Contre la théorie toxique, également, s'opposent les doses reçues au moment des accidents, et qui sont généralement très faibles. Dans plusieurs cas, l'anémie a débuté après l'ingestion de la première ampoule, et même seulement après une fraction d'ampoule.

Un facteur individuel, que l'accident soit toxique ou allergique, est certainement en cause. Pour DEPPERU et RICCARDI, le P.A.S. ne possède pas une action toxique générale, mais peut-être est-il capable de déclencher un effet dans un "état hémolytique latent". Ces auteurs constatent que les accidents sont surtout signalés dans les pays méditerranéens où précisément l'on observe le favisme. L'hémoglobininurie aiguë constatée pourrait alors avoir cette étiologie, favorisée, déclenchée par le traitement.

SARROUY, SENDRA et ROMEO discutent de l'hypothèse d'une intolérance, mais se demandent également si l'administration du médicament ne serait pas capable dans certains cas d'aggraver un état hémolytique latent, jusque là bien supporté et passé inaperçu, mais qui serait révélé par le traitement par le P.A.S.

Les recherches expérimentales de HILDEBRAND et MARQUARDT, les observations cliniques de CHERTIER et J. BUSSIÈRE, aboutissent à la conception selon laquelle ces accidents expriment une sensibilité individuelle de certains sujets au produit, et non pas une propriété nocive du P.A.S. J. GUEZ, Ph. COUVE, ont émis des opinions analogues.

Le seul argument vraiment majeur à invoquer si l'on veut combattre l'hypothèse d'une sensibilité individuelle, est apporté par l'observation de J. CASTANIER et ses collaborateurs :

Ces auteurs ont vu survenir chez un enfant un syndrome d'anémie hémolytique aigu à la suite de l'ingestion de solution buvable ascorbique d'acide para-aminosalicylique. La suppression du traitement, la pratique immé-

diatée de transfusion, ont réussi à juguler les accidents et à rétablir la situation. Mais pour ne pas priver le petit malade du bénéfice de la thérapeutique antituberculeuse par le P.A.S., ils ont repris celui-ci, mais cette fois sous la forme de perfusions du soluté : la tolérance a été parfaite.

Pour vérifier l'exactitude de ces faits, CASTENIER et ses collaborateurs ont agi de même dans un second cas : ici encore, alors que l'ingestion par voie buccale d'une solution ascorbique de P.A.S. avait eu les plus graves conséquences, l'administration par voie veineuse lente n'a été suivie d'aucun accident. Ces auteurs prennent argument de ces deux observations pour rejeter la nature allergique des accidents d'hémolyse.

SILLON, PRAT et TAHAR ont effectué la même expérience avec les mêmes résultats : un enfant traité pour tuberculose par des ampoules buvables d'acide para-aminosalicylique ascorbique fait un grand syndrome d'anémie hémolytique aiguë, gravissime, jugulée par les transfusions sanguines.

Mais devant l'excellence des premiers résultats thérapeutiques le P.A.S. est repris, cette fois sous la forme de perfusions intra-veineuses lentes (il s'agit donc à nouveau de soluté) qui sont parfaitement bien tolérées. CASTANIER utilise ces trois observations pour étayer sa thèse de la nature toxique et non allergique des accidents observés.

Mais étant donné le changement de la voie d'introduction cet argument manque de portée.

Il est donc difficile, en l'état actuel des choses, de préciser avec certitude la pathogénie des accidents d'hémolyse parfois observés chez les enfants traités pour tuberculose par le P.A.S., surtout sous la forme de solutions ascorbiques buvables. Que divers mécanismes puissent être en cause selon les cas, le fait est possible. Mais sur le plan pratique, ces accidents doivent être connus, malgré leur rareté :

- . méfiance vis-à-vis des solutions "vieillies", colorées en brun ;
- . méfiance aussi vis-à-vis d'un produit dont l'efficacité est précieuse, mais qui malgré les notions initiales, est capable de déclencher des accidents : par conséquent, il faut être prudent, et surveiller soigneusement l'enfant en traitement. Toute alerte hémato-logique doit faire cesser le traitement et mettre en oeuvre la lutte contre l'hémolyse menaçante.

CONCLUSIONS

-:-

I - En thérapeutique antituberculeuse, l'emploi de l'acide para-aminosalicylique a marqué un nouveau progrès, en particulier du fait de la bonne tolérance du produit et de son intervention, dans les traitements associés, pour éviter ou retarder l'apparition des résistances microbiennes.

II - Chez l'enfant, pour éviter des modes d'administration difficiles ou pénibles, on utilise souvent le P.A.S. sous sa forme buvable, ascorbique. Mais en quelques années, des accidents survenus sous la forme d'une anémie hémolytique aiguë gravissime, bien que répondant habituellement aux transfusions sanguines, ont été signalés après administration de P.A.S. en particulier en prises buccales. Il était donc intéressant, du point de vue pratique comme du point de vue dogmatique, de connaître ces complications afin de les éviter.

III - Pour expliquer ces accidents, deux théories s'offrent à nous :

ou bien il s'agit d'accidents toxiques,
ou bien il s'agit d'accidents d'intolérance,
ou d'allergie.

IV - En faveur de la nature toxique des manifestations d'hémolyse, on a invoqué l'instabilité de la solution, qui prend en vieillissant une couleur brune ; expérimentalement, ces produits altérés sont en effet hémolysants. Mais contre la nature toxique des complications, nous pouvons citer leur extrême rareté, et leur précocité, leur apparition parfois dès la première prise.

V - En faveur d'une réaction d'intolérance ou d'allergie, nous reprendrons les arguments précédents : rareté des accidents, jeune âge des sujets, fragilisation du terrain par l'infection tuberculeuse ; le P.A.S. peut, peut-être, révéler un état d'hémolyse latent. Mais contre l'intolérance, il faut citer la possibilité, une fois les accidents jugulés, de reprendre le traitement sans déclencher de nouvelle hémolyse. Pourtant, dans les cas qui ont prouvé l'innocuité de la reprise du traitement, le médicament n'a plus été utilisé par voie buccale, mais par voie parentérale.

VI - Restent les déductions pratiques, les seules solides et utiles actuellement : connaissant la possibilité des syndromes d'hémolyse - tout en soulignant la rareté - le pédiatre doit surveiller et la qualité des produits qu'il administre, et la réaction de l'enfant traité. A la moindre alerte, on saura arrêter la thérapeutique et mettre en oeuvre les moyens de juguler l'hémolyse menaçante et ses conséquences.

Vu :
Le Président :
signé : JULIEN-MARIE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

--

- A. ALBOU, P. GRIGUER, N. BOINEAU
Anémie hémolytique gravissime par
P.A.S. Exsanguino-transfusion d'extrême
urgence. Guérison sans séquelles.
ler Congrès Transf.Sang.Fr.Alger
avril 1953.
- A. ATTAL, J. ZEROLO
Anémie hémolytique aiguë après ingestion
de P.A.S. ascorbique chez un enfant.
Guérison après transfusion.
Algérie Méd. LVIII page 645 1954.
- J. CASTANIER, R. MALMEJAC, Y. SIBOUN,
M. SBORRA, P. PARIENTE
Six cas d'anémie hémolytique aiguë
après ingestion d'une préparation de
P.A.S. en solution.
Arch. Fr. Péd. XI page 380 1954.
- J. CASTANIER, R. MALMEJAC, P. PARIENTE,
Mme MALAUAUD
Innocuité de la reprise de la thérapeutique
après un accident hémolytique au
P.A.S. Considérations pathogéniques.
Pédiatrie X page 780 1955.
- J. CASTANIER, R. MALMEJAC, P. PARIENTE
La pathogénie des accidents hémolytiques
de la thérapeutique par le P.A.S.
Arch.Fr.Péd.XIII pages 977-985 1956

L. CHRISTIAENS, M. GOUEMAND

Nouveau cas d'anémie hémolytique grave
à la suite de l'ingestion de P.A.S.
ascorbique.

Soc.Ped. 18 mars 1952.

M. CORCOS

Hémoglobinurie gravissime après absorption de sulfadiazine et de P.A.S. ascorbique guérie par transfusion.

Soc.Fr.Hématol. 18 déc.1952.

M. COUVE

Au sujet des accidents d'intolérance grave au P.A.S. en thérapeutique infantile.

Soc.Fr.Tuberculose 14 nov.1953.

E. DEPERRU, M. RICCARDI

Manifestazioni emolitiche ed esami amatomidollari in bambini sardi durante il trattamento con il P.A.S.

Pediatria III page 184 1950.

FONTAN, VERGER, VERIN, MOULINIER, MOULY

Les accidents hémolytiques du P.A.S.

(à propos de deux observations dont une mortelle après absorption d'ampoules buvables de P.A.S. ascorbique)

Soc.Péd.Bordeaux 10 nov.1954 in

Arch.Fr.Péd. XII page 322 1955.

J. GUEZ

Les accidents hémolytiques aigus médicamenteux.

Deuxième Journée Nord Afr.Pédiatrie
Tunis 1954.

G. HILDEBRAND, P. MARQUARDT

Au sujet des accidents hémolytiques ob-

servés au cours du traitement par le
P.A.S.

Strasbourg Méd.V. page 265 1950.

A. HUGUENIN, P. GRIGUER, R. BOURDON

Hémoglobinurie après ingestion de
P.A.S. ascorbique chez une femme mu-
sulmane de 60 ans.

Soc.Méd.Hôp. Alger 16 janv.1956.

H. JANET, J. WEILL, HAQUIN, Mme BERNFELD,
J. HARL

Un cas d'anémie hémolytique chez un
nourrisson après absorption d'acide
para-aminosalicylique en solution buva-
ble.

Arch.Fr.Péd.VIII page 78 1951

M. LUST

Anémie hémolytique aiguë grave après
ingestion d'une solution de R.A.S.
ascorbique.

Scalpel CVI page 287 4 mars 1953

P. PARIENTE

Les accidents hémolytiques dûs à l'aci-
de para-aminosalicylique. Contribution
à l'étude de leur pathogénie.

Thèse d'Alger 1955.

G. SANSONE, G.P. ZAPPA

Gravissima anemia tossiemolitica a cor-
pi inclusi (corpi di Heinz) da sommi-
nistrazione orale di P.A.S. ascorbico
in soluzione

Pediatria IV 1955.

Ch. SARROUY, L. SENDRA, R. ROMEO

Les accidents hémolytiques graves impu-
tables à la thérapeutique par l'acide
para-aminosalicylique.

Algérie Méd. LVIII page 445 1954.

SEMELAIGNE, HUREZ, LEVEQUE, FIESSINGER

Anémie hémolytique aiguë chez deux enfants traités au P.A.S. soluble.

Nourrisson V page 246 1950.

SILLON, PRAT, TAHAR

Accidents hémolytiques par absorption de P.A.S. ascorbique

Maroc Med. pages 341 et 1004 1953

I.V. TONDI

Due casi di anemia emolitica acuta da soluzione orale di P.A.S.

Policlinico sez prat XXXIV pages 1063-1066 20 août 1951.

TABLE DES MATIERES

-:-

	: Pages
Avant-Propos	15
Première Partie -	
Etude clinique	20
Deuxième Partie -	
Etude pathogénique.....	31
Conclusions	39
Bibliographie	41

-:-

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

